

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tizveni 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg tislelizumab.

Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 100 mg tislelizumab.

Tislelizumab er et Fc-udviklet humaniseret immunglobulin G4 (IgG4)-variant monoklonalt antistof, som er fremstillet i rekombinante ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt)

En klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning.

Opløsningen har en pH-værdi på ca. 6,5 og en osmolalitet på ca. 270 til 330 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Tizveni i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer, hvis tumorer har PD-L1 (udtrykt på ≥ 50 % tumorceller uden EGFR- eller ALK-positive mutationer, og som har:

- lokalt fremskreden NSCLC og ikke er kandidater til kirurgisk resektion eller platinbaseret kemo-strålebehandling, eller
- metastatisk NSCLC.

Tizveni i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med planocellulær ikke-småcellet lungecancer, som har:

- lokalt fremskreden NSCLC og ikke er kandidater til kirurgisk resektion eller platinbaseret kemo-strålebehandling, eller
- metastatisk NSCLC.

Tizveni som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer efter tidligere platinbaseret behandling. Patienter med EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC skal også have fået målrettede behandlinger, inden de får tislelizumab.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Tizveni skal initieres og overvåges af læger med erfaring i behandling af cancer.

Patienter med førstelinjebehandling af planocellulær ikke-småcellet lungecancer bør evalueres for behandling baseret på ekspression af PD-L1 i tumorceller, bekræftet ved en test med certificeret medicinsk udstyr til *in vitro* diagnostik (se pkt. 5.1).

Dosering

Tizveni som monoterapi

Den anbefalede dosis af Tizveni er 200 mg administreret som intravenøs infusion hver 3. uge.

Tizveni i kombinationsbehandling

Den anbefalede dosis af Tizveni er 200 mg administreret som intravenøs infusion hver 3. uge, i kombination med kemoterapi.

Når Tizveni og kemoterapi administreres på samme dag, bør Tizveni administreres før kemoterapien. Produktresuméet til kemoterapiproduktet skal konsulteres med henblik på dosering samt anbefalinger vedrørende anvendelse af kortikosteroider som præmedicinering til forebyggelse af bivirkninger relateret til kemoterapien.

Behandlingens varighed

Patienterne skal behandles med Tizveni indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Udsættelse eller seponering af dosis (se også pkt. 4.4)

Der er ingen anbefalinger om dosisreduktion af Tizveni når det anvendes som monoterapi eller i kombinationsbehandling. Behandling med Tizveni skal afbrydes midlertidigt eller seponeres som beskrevet i tabel 1.

Detaljerede retningslinjer for håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabel 1 Anbefalede ændringer af behandlingen med Tizveni

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad ¹	Ændring af behandlingen med Tizveni
Pneumonitis	Grad 2	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 2; grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Hepatitis	ALAT eller ASAT > 3 til 8 × ULN eller total-bilirubin > 1,5 til 3 × ULN	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	ALAT eller ASAT > 8 × ULN eller total-bilirubin > 3 × ULN	Permanent seponering ³
Udslæt	Grad 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³

Svære kutane bivirkninger (SCARs)	Formodning om svære kutane bivirkninger, herunder SJS eller TEN	Afbryd midlertidigt ^{2,3} Ved formodning om SJS eller TEN må behandlingen ikke genoptages, før SJS/TEN er blevet udelukket i samråd med en eller flere relevante specialister.
	Bekræftede svære kutane bivirkninger, herunder SJS eller TEN	Permanent seponering
Colitis	Grad 2 eller 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Myositis/rabdomyolyse	Grad 2 eller 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Hypothyroidisme	Grad 2, 3 eller 4	Hypothyroidisme kan behandles med substitutionsbehandling uden afbrydelse af behandlingen.
Hyperthyroidisme	Grad 3 eller 4	Afbryd midlertidigt ² Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 og er under kontrol med anti-thyroidea behandling, kan fortsat behandling med Tizveni overvejes efter nedtrapning af kortikosteroider, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres.
Binyrebarkinsufficiens	Grad 2	Overvej at afbryde behandlingen midlertidigt, indtil bivirkningen er under kontrol med HRT.
	Grad 3 eller 4	Afbryd midlertidigt ³ Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 og er under kontrol med HRT, kan fortsat behandling med Tizveni overvejes efter nedtrapning af kortikosteroider, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres. ³
Hypofysitis	Grad 2	Overvej at afbryde behandlingen midlertidigt, indtil bivirkningen er under kontrol med HRT.
	Grad 3 eller 4	Afbryd midlertidigt ^{2,3} Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 og er under kontrol med HRT, kan fortsat behandling med Tizveni overvejes efter nedtrapning af kortikosteroider, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres. ³
Type 1-diabetes mellitus	Type 1-diabetes mellitus forbundet med grad ≥ 3 hyperglykæmi (glukose > 250 mg/dl eller $> 13,9$ mmol/l) eller forbundet med ketoacidose	Afbryd midlertidigt Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 med insulinbehandling, kan fortsat behandling med Tizveni overvejes, når der er opnået metabolisk kontrol, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres.
Nefritis med nedsat nyrefunktion	Grad 2 (kreatinin $> 1,5$ til $3 \times$ <i>baseline</i> eller $> 1,5$ til $3 \times$ ULN)	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinin $> 3 \times$ <i>baseline</i> eller > 3 til $6 \times$ ULN) eller grad 4 (kreatinin $> 6 \times$ ULN)	Permanent seponering ³
Myokarditis	Grad 2, 3 eller 4	Permanent seponering ³

Neurologiske toksiciteter	Grad 2	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Pankreatitis	Grad 3 pankreatitis eller grad 3 eller 4 forhøjede serumamylase- eller lipase-niveauer ($> 2 \times \text{ULN}$)	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³
Andre immunrelaterede bivirkninger	Grad 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Andre bivirkninger		
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1	Overvej præmedicinering som profylakse mod reaktioner ved efterfølgende infusioner. Nedsæt infusionshastigheden med 50 %.
	Grad 2	Afbryd infusionen. Genoptag infusionen, hvis bivirkningerne forsvinder eller mindskes til grad 1, og nedsæt infusionshastigheden med 50 %.
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering
ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase, HRT = hormonsubstitutionsbehandling, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toksisk epidermal nekrolyse, ULN = øvre normalgrænse ¹ Toksicitetsgrader angives i overensstemmelse med <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0)</i> . Hypofysitis-grad angives i overensstemmelse med <i>NCI-CTCAE v5.0</i> . ² Genoptag hos patienter med fuldstændig eller delvis resolution (grad 0 til 1) efter nedtrapning af kortikosteroider over en periode på mindst 1 måned. Seponer permanent, hvis der ikke sker fuldstændig eller delvis resolution inden for 12 uger efter påbegyndelse af kortikosteroider, eller hvis prednison ikke kan reduceres til ≤ 10 mg/dag (eller tilsvarende) inden for 12 uger efter påbegyndelse af kortikosteroider. ³ En indledende dosis på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af en nedtrapning til ≤ 10 mg/dag (eller tilsvarende) over en periode på mindst 1 måned anbefales, bortset fra ved pneumonitis, hvor en indledende dosis på 2 til 4 mg/kg/dag anbefales.		

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Tizvenis sikkerhed og virkning hos patienter i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Dosisjustering hos patienter i alderen ≥ 65 år er ikke nødvendig (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig. Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at kunne fastsætte dosisanbefalinger hos denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion er ikke nødvendig. Data fra patienter med svært nedsat leverfunktion er for begrænsede til at kunne fastsætte dosisanbefalinger hos denne population (se pkt. 5.2).

Administration

Tizveni er kun til intravenøs brug. Det skal administreres som en infusion og må ikke administreres som en intravenøs stød- eller en enkelt bolus-injektion. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den første infusion skal administreres over en periode på 60 minutter. Hvis dette er veltolereret, kan de efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 minutter. Infusionen skal gives via en intravenøs slange med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron *in-line-* eller *add-on-*filter.

Andre lægemidler må ikke iblandes eller administreres gennem den samme infusionslange.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patientkort

Patienter i behandling med Tizveni skal have udleveret patientkortet, som informerer patienterne om risiciene ved immunrelaterede bivirkninger under behandlingen med Tizveni (se også indlægssedlen).

Den ordinerende læge skal drøfte risiciene for immunrelaterede bivirkninger under behandlingen med Tizveni med patienten.

Immunrelaterede bivirkninger

Immunrelaterede bivirkninger, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet indberettet under behandling med tislelizumab (se pkt. 4.8). Størstedelen af disse bivirkninger bedredes ved afbrydelse af behandlingen med tislelizumab, administration af kortikosteroider og/eller understøttende behandling. Immunrelaterede bivirkninger er også blevet indberettet efter den sidste dosis af tislelizumab. Immunrelaterede bivirkninger, som påvirker mere end ét organsystem, kan forekomme samtidigt.

Ved formodning om immunrelaterede bivirkninger skal det sikres, at der foretages tilstrækkelig udredning med henblik på at bekræfte ætiologi eller udelukke alternative ætiologier, herunder infektion. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen skal tislelizumab afbrydes midlertidigt og administration af kortikosteroider initieres (se pkt. 4.2). På baggrund af begrænsede data fra kliniske studier kan administration af andre systemiske immunsuppressiva overvejes hos patienter med immunrelaterede bivirkninger, der ikke kan kontrolleres med anvendelse af kortikosteroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Efter bedring til grad ≤ 1 skal nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes i mindst 1 måned.

Immunrelateret pneumonitis

Immunrelateret pneumonitis, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis. Patienter med formodet pneumonitis skal udredes med røntgenbilleder, og infektiøse eller sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Patienter med immunrelateret pneumonitis skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelateret hepatitis

Immunrelateret hepatitis, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på hepatitis og ændringer i leverfunktion. Der skal udføres leverfunktionstest ved *baseline* og regelmæssigt under behandlingen.

Patienter med immunrelateret hepatitis skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelaterede hudreaktioner

Immunrelateret udslæt eller dermatitis er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for formodede hudreaktioner, og andre årsager skal udelukkes. Baseret på sværhedsgraden af hudreaktionen skal tislelizumab afbrydes midlertidigt eller seponeres permanent, som anbefalet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Tilfælde af svære kutane bivirkninger (*SCARs*) er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på svære kutane bivirkninger (f.eks. et prodrom bestående af feber, influenzalignende symptomer, slimhindelæsioner eller progredierende hududslæt), og andre årsager skal udelukkes. Ved formodning om svære kutane bivirkninger (herunder svær erythema multiforme [EM], SJS eller TEN) skal behandlingen med tislelizumab afbrydes midlertidigt, og patienten skal henvises til en specialist med henblik på udredning og behandling. Hvis en svær kutan bivirkning, herunder SJS eller TEN, bekræftes, skal tislelizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Immunrelateret colitis

Immunrelateret colitis, hyppigt forbundet med diarré, er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på colitis. Infektøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Patienter med immunrelateret colitis skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelaterede endokrinopater

Immunrelaterede endokrinopater, herunder thyroidea-sygdomme, binyrebarkinsufficiens, hypofysitis og type 1-diabetes mellitus er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Disse kan kræve understøttende behandling afhængigt af den specifikke endokrine lidelse. Langvarig hormonsubstitutionsbehandling (HRT) kan være nødvendigt i tilfælde af immunrelaterede endokrinopater.

Patienter med immunrelaterede endokrinopater skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Thyroidea-sygdomme

Thyroidea-sygdomme, herunder thyroiditis, hypothyroidisme og hyperthyroidisme, er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres (ved påbegyndelse af behandlingen, regelmæssigt under behandlingen og som indiceret baseret på klinisk udredning) for ændringer i thyroidea-funktion og kliniske tegn og symptomer på thyroidea-sygdomme. Hypothyroidisme kan behandles med HRT uden afbrydelse af behandlingen og uden kortikosteroider. Hyperthyroidisme kan behandles symptomatisk (se pkt. 4.2).

Binyrebarkinsufficiens

Binyrebarkinsufficiens er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens. Monitorering af binyrebarkfunktion og hormonniveauer skal overvejes. Kortikosteroider og HRT skal administreres, når det er klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Hypofysitis

Hypofysitis er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på hypofysitis/hypopituitarisme. Monitorering af hypofysefunktion og hormonniveauer skal overvejes. Kortikosteroider og HRT skal administreres, når det er klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Type 1-diabetes mellitus

Type 1-diabetes mellitus, herunder diabetisk ketoacidose, er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for hyperglykæmi og andre tegn og symptomer på diabetes. Insulin skal administreres ved type 1-diabetes. Hos patienter med svær hyperglykæmi eller ketoacidose (grad ≥ 3) skal tislelizumab afbrydes midlertidigt, og anti-hyperglykæmisk behandling skal administreres (se pkt. 4.2). Behandlingen med tislelizumab kan genoptages, når der er opnået metabolisk kontrol.

Immunrelateret nefritis med nedsat nyrefunktion

Immunrelateret nefritis med nedsat nyrefunktion er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for ændringer i nyrefunktion (forhøjet serumkreatinin), og andre årsager til nedsat nyrefunktion skal udelukkes.

Patienter med immunrelateret nefritis med nedsat nyrefunktion skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Andre immunrelaterede bivirkninger

Andre klinisk vigtige immunrelaterede bivirkninger er blevet indberettet med tislelizumab: myositis, myokarditis, arthritis, polymyalgia rheumatica, perikarditis og Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.8).

Patienter med andre immunrelaterede bivirkninger skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Afstødning af transplanterede solide organer

Afstødning af transplanterede solide organer er blevet indberettet efter markedsføring hos patienter, som er behandlet med PD-1-hæmmere. Behandling med tislelizumab kan øge risikoen for afstødning hos modtageren af transplanterede solide organer. Fordelene ved behandling med tislelizumab skal afvejes mod risikoen for organafstødning hos disse patienter.

Infusionsrelaterede reaktioner

Svære infusionsrelaterede reaktioner (grad 3 eller højere) er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner.

Infusionsrelaterede reaktioner skal behandles som anbefalet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Patienter, der blev ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med en af nedenstående tilstande blev ekskluderet fra kliniske studier: *ECOG-performance-score* ved baseline større end eller lig med 2; aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser; aktiv autoimmun sygdom eller autoimmun sygdom i anamnesen med risiko for tilbagefald; ethvert forhold, der krævede systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende) eller andre immunsuppressiva i 14 dage forud for behandling i studiet; aktiv eller ubehandlet HIV; ubehandlede bærere af hepatitis B eller hepatitis C; interstitiel lungesygdom i anamnesen; administration af levende vaccine i 14 dage forud for behandlingen i studiet; infektion, som kræver systemisk behandling i 14 dage forud for studiebehandlingen; svær overfølsomhed over for et andet monoklonalt antistof i anamnesen. På grund af manglende data skal tislelizumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer efter omhyggelig overvejelse af det potentielle benefit/risk-forhold hos den enkelte patient.

Patienter på diæt med kontrolleret natriumindhold

Hver ml af dette lægemiddel indeholder 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium. Dette lægemiddel indeholder 16 mg natrium pr. 10 ml-hætteglas, svarende til 0,8 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tislelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, som udskilles fra kredsløbet gennem katabolisme. Der er ikke udført formelle farmakokinetiske interaktionsstudier. Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke af cytokrom P450 (CYP)-enzymen eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer, og dermed forventes hæmning eller induktion af disse enzymer fra samtidigt administrerede lægemidler ikke at påvirke tislelizumabs farmakokinetik.

Anvendelse af systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva ved *baseline*, inden behandling med tislelizumab påbegyndes, bortset fra fysiologiske doser af systemisk kortikosteroid (10 mg/dag prednison eller tilsvarende), skal undgås på grund af deres mulige interferens med den farmakodynamiske aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan dog anvendes efter påbegyndelse af tislelizumab til behandling af immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også anvendes som præmedicinering, når tislelizumab anvendes i kombination med kemoterapi, som antiemetisk profylakse og/eller til at lindre kemoterapi-relaterede bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Tislelizumab bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tislelizumab. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception (metoder, der resulterer i en graviditetsrate på mindre end 1 %) under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af tislelizumab.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af tislelizumab til gravide kvinder. Baseret på virkningsmekanismen kan tislelizumab medføre fosterskader, hvis det administreres til en gravid kvinde.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med tislelizumab i dyr. I murine graviditetsmodeller er blokering af PD-1/PD-L1-signalering dog blevet påvist at forstyrre tolerance over for fosteret og at medføre øget fostertab.

Det er kendt, at humant IgG4 (immunglobuliner) kan passere placentabarrieren. Det er derfor muligt, at tislelizumab, som er en IgG4-variant, kan overføres fra moderen til fosteret under fosterudviklingen. Kvinder skal informeres om den mulige risiko for fosteret.

Tislelizumab bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tislelizumab.

Amning

Det er ukendt, om tislelizumab udskilles i human mælk. Tislelizumabs påvirkning på ammede nyfødte/spædbørn og på mælkeproduktionen er også ukendt.

På grund af potential risiko for svære bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn fra Tizveni skal kvinder informeres om ikke at amme under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Tizveni.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om tislelizumabs mulige påvirkning af fertilitet. Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet med tislelizumab. I et 3-måneders toksicitetsstudie med gentagne doser var der ingen nævneværdig indvirkning på hanners og hunners forplantningsorganer hos javamakakker efter administration af tislelizumab med doser på 3, 10 eller 30 mg/kg hver 2. uge i 13 uger (7 doser) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tizveni påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed er indberettet hos nogle patienter efter administration af tislelizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Tislelizumabs sikkerhed som monoterapi er baseret på poolede data fra 1 534 patienter på tværs af forskellige tumortyper, som modtog 200 mg tislelizumab hver 3. uge. De mest almindelige bivirkninger var anæmi (29,2 %), træthed (22,9 %) og forhøjet aspartataminotransferase (20,9 %). De mest almindelige grad 3/4 bivirkninger var anæmi (5,0 %), pneumoni (4,2 %), hyponatriæmi (2,7 %), forhøjet aspartataminotransferase (2,6 %), forhøjet bilirubin i blodet (2,0 %), pneumonitis (2,0 %) og træthed (2,0 %). 1,2 % af patienterne oplevede bivirkninger, der førte til dødsfald. De bivirkninger, der medførte dødsfald, var pneumoni (0,78 %), hepatitis (0,13 %), pneumonitis (0,07 %), dyspnø (0,07 %), nedsat appetit (0,07 %) og trombocytopeni (0,07 %). Blandt de 1 534 patienter blev 40,1 % eksponeret for tislelizumab i over 6 måneder, og 22,2 % blev eksponeret for tislelizumab i over 12 måneder.

Tislelizumabs sikkerhed, når det administreres i kombination med kemoterapi, er baseret på data fra 497 patienter med NSCLC. De mest almindelige bivirkninger var anæmi (88,3 %), neutropeni (86,5 %), trombocytopeni (67,0 %), forhøjet alaninaminotransferase (46,1 %), træthed (43,1 %), forhøjet aspartataminotransferase (42,3 %), kvalme (41,4 %), nedsat appetit (40,6 %) og udslæt (26,4 %). De mest almindelige grad 3/4 bivirkninger var neutropeni (58,6 %), trombocytopeni (18,3 %), anæmi (15,7 %), pneumoni (5,0 %), pneumonitis (3,4 %), forhøjet alaninaminotransferase (3,2 %), lymfopeni (2,8 %), udslæt (2,6 %) og træthed (2,2 %). 1,6 % af patienterne oplevede bivirkninger, der førte til dødsfald. De bivirkninger, der medførte dødsfald, var pneumonitis (0,60 %), dyspnø (0,40 %), myokarditis (0,40 %), pneumoni (0,20 %) og hypokaliæmi (0,20 %). Blandt de 497 patienter blev 65,8 % eksponeret for tislelizumab i over 6 måneder, og 37,8 % blev eksponeret for tislelizumab i over 12 måneder.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i det poolede datasæt for patienter, som fik behandling med Tizveni som monoterapi (n = 1 534) og i kombination med kemoterapi (n = 497), er angivet i tabel 2. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse i henhold til MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. De tilhørende hyppighedskategorier for hver bivirkning er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2 Bivirkninger ved Tizveni som monoterapi (n = 1 534) og i kombination med kemoterapi (n = 497)

	Tislelizumab som monoterapi n = 1 534	Tislelizumab plus kemoterapi n = 497
Bivirkninger	Hyppighedskategori (alle grader)	Hyppighedskategori (alle grader)
Infektioner og parasitære sygdomme		
Pneumoni ¹	Almindelig*	Meget almindelig*
Blod og lymfesystem		
Anæmi ²	Meget almindelig	Meget almindelig
Trombocytopeni ³	Almindelig*	Meget almindelig
Neutropeni ⁴	Almindelig	Meget almindelig
Lymfopeni ⁵	Almindelig	Meget almindelig
Det endokrine system		
Hypothyroidisme ⁶	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperthyroidisme ⁷	Almindelig	Meget almindelig
Thyroiditis ⁸	Almindelig	Ikke almindelig
Binyrebarkinsufficiens ⁹	Ikke almindelig	-
Hypofysitis ¹⁰	Sjælden	-
Metabolisme og ernæring		
Hyperglykæmi ¹¹	Almindelig	Meget almindelig
Hyponatriæmi ¹²	Almindelig	Meget almindelig
Hypokaliæmi ¹³	Almindelig	Meget almindelig*
Diabetes mellitus ¹⁴	Ikke almindelig	Almindelig
Nervesystemet		
Guillain-Barrés syndrom	-	Ikke almindelig
Øjne		
Uveitis ¹⁵	Ikke almindelig	-
Hjerte		
Myokarditis ¹⁶	Ikke almindelig	Almindelig*
Perikarditis	Sjælden	-
Vaskulære sygdomme		
Hypertension ¹⁷	Almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Almindelig*	Meget almindelig*
Pneumonitis ¹⁸	Almindelig*	Meget almindelig*
Mave-tarm-kanalen		
Kvalme	Almindelig	Meget almindelig
Diarré ¹⁹	Almindelig	Meget almindelig
Stomatitis ²⁰	Almindelig	Almindelig
Pankreatitis ²¹	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Colitis ²²	Ikke almindelig	Almindelig
Lever og galdeveje		
Hepatitis ²³	Almindelig*	Almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt ²⁴	Meget almindelig	Meget almindelig
Pruritus	Meget almindelig	Almindelig
Svære hudreaktioner ²⁵	Sjælden	-

Knogler, led, muskler og bindevæv		
Artralgi	Almindelig	Meget almindelig
Myalgi	Almindelig	Almindelig
Myositis ²⁶	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Arthritis ²⁷	Ikke almindelig	Almindelig
Nyrer og urinveje		
Nefritis ²⁸	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Træthed ²⁹	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Meget almindelig*	Meget almindelig
Undersøgelser		
Forhøjet aspartataminotransferase	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet bilirubin i blodet ³⁰	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Almindelig	Meget almindelig
Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig	Meget almindelig

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Infusionsrelaterede reaktioner ³¹	Ikke almindelig	Almindelig
¹ Pneumoni omfatter de foretrukne termer pneumoni, nedre luftvejsinfektion, bakteriel nedre luftvejsinfektion, bakteriel pneumoni, svamperelateret pneumoni og pneumoni forårsaget af <i>Pneumocystis jirovecii</i> . ² Anæmi omfatter de foretrukne termer anæmi og nedsat hæmoglobinindhold. ³ Trombocytopeni omfatter de foretrukne termer trombocytopeni og nedsat trombocytal. ⁴ Neutropeni omfatter de foretrukne termer neutropeni og nedsat neutrofil. ⁵ Lymfopeni omfatter de foretrukne termer lymfopeni, nedsat lymfocytal og nedsat koncentration af lymfocytter. ⁶ Hypothyroidisme omfatter de foretrukne termer hypothyroidisme, nedsat frit thyroxin, nedsat frit triiodothyronin, nedsat triiodothyronin, primær hypothyroidisme og nedsat thyroxin. ⁷ Hyperthyroidisme omfatter de foretrukne termer hyperthyroidisme, nedsat thyroidea-stimulerende hormon i blodet, forhøjet frit triiodothyronin, forhøjet frit thyroxin, forhøjet thyroxin og forhøjet triiodothyronin. ⁸ Thyroiditis omfatter de foretrukne termer thyroiditis, autoimmun thyroiditis og subakut thyroiditis. ⁹ Binyrebarkinsufficiens omfatter de foretrukne termer binyrebarkinsufficiens og sekundær binyrebarkinsufficiens. ¹⁰ Hypofysitis omfatter de foretrukne termer hypofysitis og hypopituitarisme. ¹¹ Hyperglykæmi omfatter de foretrukne termer hyperglykæmi og forhøjet blodglukose. ¹² Hyponatriæmi omfatter de foretrukne termer hyponatriæmi og nedsat natrium i blodet. ¹³ Hypokaliæmi omfatter de foretrukne termer hypokaliæmi og nedsat kalium i blodet. ¹⁴ Diabetes mellitus omfatter de foretrukne termer diabetes mellitus, type 1-diabetes mellitus og latent autoimmun diabetes hos voksne. ¹⁵ Uveitis omfatter de foretrukne termer uveitis og iritis. ¹⁶ Myokarditis omfatter de foretrukne termer myokarditis, immunmedieret myokarditis og autoimmun myokarditis. ¹⁷ Hypertension omfatter de foretrukne termer hypertension, forhøjet blodtryk og essentiel hypertension. ¹⁸ Pneumonitis omfatter de foretrukne termer pneumonitis, immunmedieret lungesygdom, interstitiel lungesygdom og organiserende pneumoni. ¹⁹ Diarré omfatter de foretrukne termer diarré og hyppig afføring. ²⁰ Stomatitis omfatter de foretrukne termer stomatitis, mundsår og aftøst sår. ²¹ Pankreatitis omfatter de foretrukne termer forhøjet amylase, forhøjet lipase og akut pankreatitis. ²² Colitis omfatter de foretrukne termer colitis og immunmedieret enterocolitis. ²³ Hepatitis omfatter de foretrukne termer hepatitis, unormal leverfunktion, immunmedieret hepatitis samt leverskade og autoimmun hepatitis. ²⁴ Udslæt omfatter de foretrukne termer udslæt, makuløst og papuløst udslæt, eksem, erytematøst udslæt, dermatitis, allergisk dermatitis, papuløst udslæt, urticaria, erytem, hudafskalning, lægemiddeludslæt, makuløst udslæt, psoriasis, pustuløst udslæt, akneiform dermatitis, kløende udslæt, lichenoid keratose, dermatitis på hænderne, immunmedieret dermatitis, follikulært udslæt, akut febril neutrofil dermatose, erythema nodosum og pemfigoid. ²⁵ Svær hudreaktion omfatter erythema multiforme. ²⁶ Myositis omfatter de foretrukne termer myositis og immunmedieret myositis. ²⁷ Arthritis omfatter de foretrukne termer arthritis og immunmedieret arthritis. ²⁸ Nefritis omfatter de foretrukne termer nefritis, fokal segmentær glomerulosklerose og immunmedieret nefritis. ²⁹ Træthed omfatter de foretrukne termer træthed, asteni, utilpashed og letargi. ³⁰ Forhøjet bilirubin i blodet omfatter de foretrukne termer forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet ukonjugeret bilirubin i blodet og hyperbilirubinæmi. ³¹ Infusionsrelateret reaktion omfatter de foretrukne termer infusionsrelateret reaktion og infusionsrelateret overfølsomhedsreaktion. *Omfatter tilfælde med dødelig udgang		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data nedenfor afspejler information om signifikante bivirkninger ved tislelizumab som monoterapi i kliniske studier. Information om de signifikante bivirkninger ved tislelizumab givet i kombination med kemoterapi er angivet, hvis der blev bemærket klinisk relevante forskelle sammenlignet med tislelizumab som monoterapi.

Immunrelateret pneumonitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret pneumonitis hos 4,3 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,3 %), grad 2 (2,0 %), grad 3 (1,5 %), grad 4 (0,3 %) og grad 5 (0,2 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 3,2 måneder (interval: 1,0 dag til 16,5 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 6,1 måneder (interval: 1,0+ dag til 22,8+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 1,8 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 1,8 % af patienterne. Pneumonitis forsvandt hos 45,5 % af patienterne.

Blandt patienter, som blev behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom pneumonitis hyppigere hos patienter med tidligere torakal strålebehandling i anamnesen (6,3 %) end hos patienter, som ikke tidligere modtog torakal strålebehandling (2,8 %).

Pneumonitis forekom hos 9,1 % af patienter med NSCLC, som blev behandlet med tislelizumab i kombination med kemoterapi. Blandt patienter med NSCLC, som blev behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom pneumonitis hos 6,0 % af patienterne.

Immunrelateret hepatitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret hepatitis hos 1,7 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,5 %), grad 3 (0,9 %), grad 4 (0,1 %) og grad 5 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 31,0 dage (interval: 8,0 dage til 13,1 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 2,0 måneder (interval: 1,0 dag til 37,9+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,4 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 1,0 % af patienterne for immunrelateret hepatitis. Hepatitis forsvandt hos 50,0 % af patienterne.

Immunrelaterede hudreaktioner

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelaterede hudreaktioner hos 1,8 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,4 %), grad 2 (0,8 %), grad 3 (0,3 %) og grad 4 (0,3 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 2,5 måneder (interval: 7,0 dage til 11,6 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution var 11,2 måneder (interval: 4,0 dage til 34,0+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,3 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,5 % af patienterne. Hudreaktioner forsvandt hos 51,9 % af patienterne.

Immunrelateret colitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret colitis hos 0,7 % af patienterne, herunder hændelser af grad 2 (0,6 %) og grad 3 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 6,0 måneder (interval: 12,0 dage til 14,4 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 28,0 dage (interval: 9,0 dage til 3,6 måneder). Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen patienter, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,6 % af patienterne. Colitis forsvandt hos 81,8 % af patienterne.

Immunrelateret myositis/rabdomyolyse

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret myositis/rabdomyolyse hos 0,9 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,2 %), grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,3 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 1,8 måneder (interval: 15,0 dage til 17,6 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 2,1 måneder (interval: 5,0 dage til 11,2+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,2 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,7 % af patienterne. Myositis/rabdomyolyse forsvandt hos 57,1 % af patienterne.

Immunrelaterede endokrinopater

Thyroidea-sygdomme

Hypothyroidisme:

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom hypothyroidisme hos 7,6 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (1,4 %), grad 2 (6,1 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 3,7 måneder (interval: 0 dage til 16,6 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution var 15,2 måneder (interval: 12,0 dage til 28,6+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen patienter, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,4 % af patienterne. Hypothyroidisme forsvandt hos 31,9 % af patienterne.

Hyperthyroidisme:

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom hyperthyroidisme hos 0,3 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %) og grad 2 (0,3 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 31,0 dage (interval: 19,0 dage til 14,5 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution var 1,4 måneder (interval: 22,0 dage til 4,0+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,1 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev ikke afbrudt hos nogen patienter. Hyperthyroidisme forsvandt hos 80,0 % af patienterne.

Thyroiditis:

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom thyroiditis hos 0,8 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,2 %) og grad 2 (0,6 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 2,0 måneder (interval: 20,0 dage til 20,6 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution kunne ikke evalueres ud fra forhåndenværende data (interval: 22,0 dage til 23,1+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen patienter, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,1 % af patienterne. Thyroiditis forsvandt hos 16,7 % af patienterne.

Binyrebarkinsufficiens

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom binyrebarkinsufficiens hos 0,3 % af patienterne, herunder hændelser af grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,1 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 3,1 måneder (interval: 1,3 måneder til 11,6 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution kunne ikke evalueres ud fra forhåndenværende data (interval: 1 måned til 6,5+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen patienter, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,2 % af patienterne. Binyrebarkinsufficiens forsvandt hos 25,0 % af patienterne.

Hypofysitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom hypopituitarisme (grad 2) hos 0,1 % af patienterne.

Type 1-diabetes mellitus

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom type 1-diabetes mellitus hos 0,4 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %) og grad 3 (0,3 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 2,5 måneder (interval: 33,0 dage til 13,8 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution kunne ikke evalueres ud fra forhåndenværende data (interval: 4,0 dage til 19,9+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,1 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,1 % af patienterne. Type 1-diabetes mellitus forsvandt hos 16,7 % af patienterne.

Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion hos 0,7 % af patienterne, herunder hændelser af grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,2 %), grad 4 (0,1 %) og grad 5 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 1,2 måneder (interval: 3,0 dage til 5,7 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution var 1,9 måneder (interval: 3,0+ dage til 16,2+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,3 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,3 % af patienterne. Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion forsvandt hos 50,0 % af patienterne.

Immunrelateret myokarditis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret myokarditis hos 0,5 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,2 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 1,6 måneder (interval: 14,0 dage til 6,1 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 5,1 måneder (interval: 4,0 dage til 7,6+ måneder). Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,3 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,2 % af patienterne. Myokarditis forsvandt hos 57,1 % af patienterne.

Blandt patienter, der blev behandlet med tislelizumab i kombination med kemoterapi, forekom myokarditis hos 1,4 %, herunder hændelser af grad 5 (0,4 %).

Infusionsrelaterede reaktioner

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 3,5 % af patienterne, herunder hændelser af grad 3 (0,3 %). Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,1 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,5 % af patienterne.

Unormale laboratorieværdier

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til grad 3 eller 4 unormale laboratorieværdier, som følger: 0,1 % for forhøjet hæmoglobin, 4,4 % for nedsat hæmoglobin, 0,9 % for nedsat leukocytal, 8,5 % for nedsat lymfocytal, 0,07 % for forhøjet lymfocytal, 1,7 % for nedsat neutrofilal, 1,1 % for nedsat trombocytal, 2,0 % for forhøjet alaninaminotransferase, 0,4 % for nedsat albumin, 2,3 % for forhøjet alkalisk fosfatase, 3,2 % for forhøjet aspartataminotransferase, 2,2 % for forhøjet bilirubin, 2,0 % for forhøjet kreatinkinase, 0,9 % for forhøjet kreatinin, 0,9 % for forhøjet kalium, 2,2 % for nedsat kalium, 0,1 % for forhøjet natrium og 5,7 % for nedsat natrium.

Hos patienter, der fik tislelizumab i kombination med kemoterapi, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til grad 3 eller 4 unormale laboratorieværdier, som følger: 14,2 % for nedsat hæmoglobin, 17,3 % for nedsat leukocytal, 41,2 % for nedsat neutrofilal, 4,6 % for nedsat trombocytal, 3,1 % for forhøjet alaninaminotransferase, 0,9 % for forhøjet alkalisk fosfatase, 3,4 % for forhøjet aspartataminotransferase, 0,6 % for forhøjet bilirubin, 1,6 % for forhøjet kreatinkinase, 2,5 % for forhøjet kreatinin, 2,8 % for forhøjet kalium, 10,2 % for nedsat kalium, 0,6 % for forhøjet natrium, 18,9 % for nedsat natrium.

Immunogenicitet

Af 1 916 patienter som havde evaluerbare niveauer af anti-lægemiddel-antistoffer (ADA), og som blev behandlet med den anbefalede dosis på 200 mg hver 3. uge, testede 18,3 % af patienterne positive for behandlingsfremkaldt ADA, og der blev påvist neutraliserende antistoffer (NAb) hos 0,9 % af patienterne. Farmakokinetisk populationsanalyse viste, at ADA-status var en statistisk signifikant kovariat for clearance, men tilstedeværelse af behandlingsfremkaldt ADA mod tislelizumab har tilsyneladende ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetik eller virkning.

Blandt patienter, som havde evaluerbare ADA-niveauer, er der observeret følgende hyppigheder af bivirkninger for henholdsvis den ADA-positive population sammenlignet med den ADA-negative population: ≥ 3 grad bivirkninger 50,9 % vs. 39,3 %, alvorlige bivirkninger 37,1 % vs. 29,7 %, bivirkninger førende til seponering af behandlingen 10,8 % vs. 10,2 % (for monoterapi), ≥ 3 grad bivirkninger 85,6 % vs. 78,2 %, alvorlige bivirkninger 45,9 % vs. 38,2 %, bivirkninger, der førte til tilbagetrækning af behandling 13,5 % vs. 13,3 % (for kombinationsbehandling). Patienter, som udviklede behandlingsfremkaldt ADA, tenderede til generelt at have dårligere helbred og sygdomskaraktistika ved baseline, hvilket kan konfundere fortolkningen af sikkerhedsanalysen. De forhåndenværende data gør det ikke muligt at drage faste konklusioner vedrørende mulige mønstre for bivirkningsreaktioner.

Eldre

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed med tislelizumab monoterapi mellem patienter i alderen < 65 år og patienter i alderen mellem 65 og 74 år. Data for patienter i alderen 75 år og derover er for begrænsede til at danne grundlag for konklusioner vedrørende denne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen oplysninger om overdosering med tislelizumab. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal straks iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FF09

Virkningsmekanisme

Tislelizumab er et humaniseret immunglobulin G4 (IgG4)-variant monoklonalt antistof mod PD-1, som binder til det ekstracellulære domæne på humant PD-1. Det blokerer kompetitivt binding af både PD-L1 og PD-L2, hæmmer PD-1-medieret negativ signalering og forstærker T-cellers funktionelle aktivitet i *in vitro*-cellebaserede analyser.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ikke-småcellet lungecancer

Førstelinjebehandling af ikke-planocellulær NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 var et randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie til undersøgelse af tislelizumabs virkning og sikkerhed i kombination med platin-pemetrexed sammenlignet med platin-pemetrexed som førstelinjebehandling til kemoterapi-naive patienter med lokalt fremskreden ikke-planocellulær NSCLC, som ikke var kandidater til kirurgisk resektion eller platinbaseret kemo-strålebehandling, eller metastatisk ikke-planocellulær NSCLC.

Studiet ekskluderede patienter med aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, kendte EGFR-mutationer eller ALK-translokationer følsomme for tilgængelig målrettet hæmmende behandling, aktiv autoimmun sygdom eller en hvilken som helst lidelse, der krævede systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg prednison dagligt eller tilsvarende) eller andre immunsuppressiva.

I alt 334 patienter blev randomiseret (2:1) til at få tislelizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m² (T+PP-arm, n = 223) eller pemetrexed 500 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m² (PP-arm, n = 111). Investigator besluttede valget af platin (cisplatin eller carboplatin).

Behandlingen blev administreret i en 3-ugers cyklus. Efter administration af 4, 5 eller 6 cykli af kemoterapi eller tislelizumab kombineret med kemoterapi ifølge investigators valg fik patienterne i T+PP-armen tislelizumab 200 mg kombineret med pemetrexed 500 mg/m² i en 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter i PP-armen fik pemetrexed 500 mg/m² alene indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, og patienter med sygdomsprogression, som blev bekræftet af *Independent Review Committee* (IRC), fik mulighed for at krydse over til at få tislelizumab som monoterapi i en 3-ugers cyklus.

Randomisering blev stratificeret efter PD-L1-ekspression i tumorceller (TC) (< 1 % kontra 1 % til 49 % kontra ≥ 50 %) og sygdomsstadie (IIIB kontra IV) som klassificeret i henhold til *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7th edition of *Cancer Staging Manual*. PD-L1-ekspression blev evalueret på et centralt laboratorium vha. Ventana PD-L1-(SP263)-analyse, der identificerede PD-L1-farvning på tumorceller. Vurdering af tumor blev udført hver 6. uge i de første 6 måneder, derefter hver 9. uge i de næste 6 måneder, og så hver 12. uge.

Karakteristika ved *baseline* for patienter i studie BGB-A317-304 var: median alder 61 år (interval: 25 til 75), 29 % i alderen 65 år eller derover, 74 % mænd, 100 % asiater (alle indrullet i Kina), 23,4 % med ECOG PS på 0 og 76,6 % med ECOG PS på 1, 18,3 % med sygdomsstadie IIIB, 26,6 % med ukendt status for ALK-omlejring og 73,4 % negative for ALK-omlejring, 36,2 % der aldrig har været rygere, 5,4 % med hjernemetastaser. Karakteristika vedrørende alder, køn, ECOG PS, stadie, rygestatus, PD-L1-ekspression og tidligere cancerbehandling var afbalancerede mellem behandlingsgrupperne.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) iht. RECIST v1.1 ifølge IRC i *intent-to-treat* (ITT)-analysen. De sekundære effektendepunkter omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR) ifølge IRC og ifølge investigator.

Studiets primære endepunkt blev opnået ved interim-analysen (skæringsdato for data 23-jan-2020 og en median varighed af opfølgning i studiet på 9,8 måneder) og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS med T+PP sammenlignet med PP. Den stratificerede *hazard ratio* var 0,65 (95 % CI: 0,47; 0,91; $p = 0,0054$) med en median PFS på 9,7 måneder med T+PP og 7,6 måneder med PP.

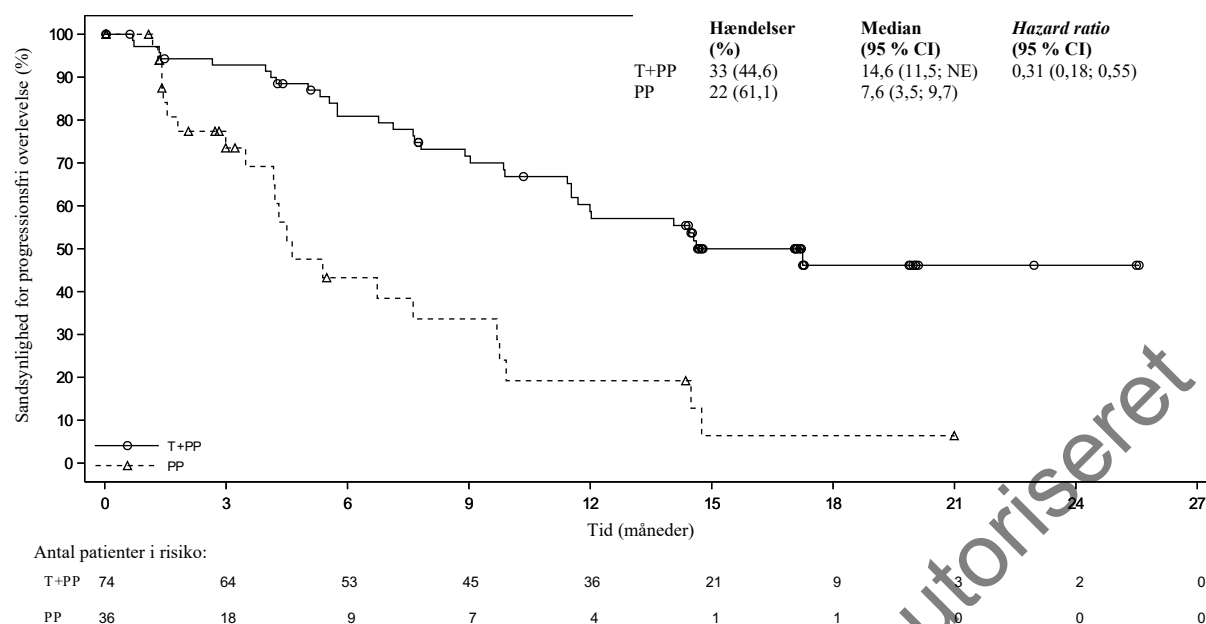
Effektresultaterne fra den endelige analyse (skæringsdato for data 26-okt-2020 og en median varighed af opfølgning i studiet på 16,1 måneder) var overensstemmende med resultaterne fra interimanalysen.

Blandt de 334 patienter i studie BGB-A317-304 havde 110 (33 %) patienter PD-L1-ekspression i tumorceller ≥ 50 %. Af disse patienter var 74 i gruppen med tislelizumab og kemoterapi, og 36 patienter var i gruppen med placebo og kemoterapi. Effektresultater for patienterne med PD-L1-ekspression i tumorceller ≥ 50 % fra den endelige analyse er vist i tabel 3, og Kaplan-Meier kurven for PFS og OS er vist i henholdsvis figur 1 og 2.

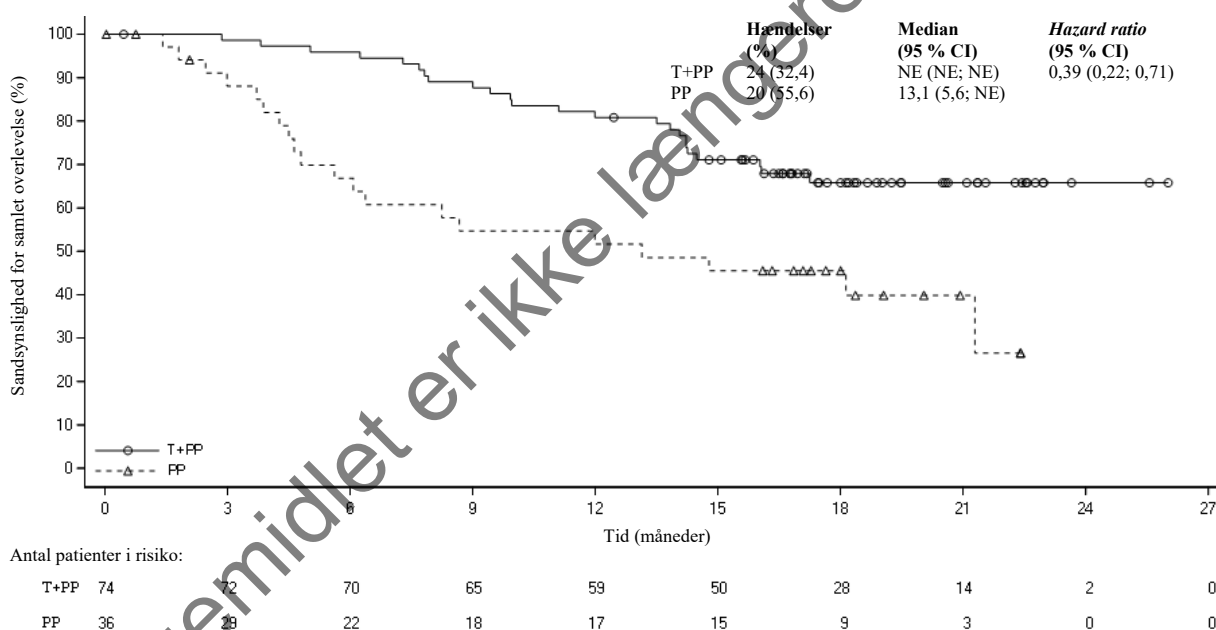
Tabel 3 Effektresultater i BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 %

Endepunkt	Tislelizumab + pemetrexed + platin (N = 74)	Pemetrexed + platin (N = 36)
PFS		
Hændelser, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> ^a (95 % CI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Dødsfald, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Median OS (måneder) (95 % CI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> ^a (95 % CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Bedste samlede respons, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % CI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Median DoR (måneder) (95 % CI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = progressionsfri overlevelse, CI = konfidensinterval, OS = samlet overlevelse, ORR = objektiv responsrate, CR = komplet respons, PR = delvist respons, DoR = varighed af respons, NE = kan ikke estimeres. Medianer blev estimeret vha. metoden Kaplan-Meier med 95 % CI estimeret vha. metoden Brookmeyer og Crowley.		
^a <i>Hazard ratio</i> blev estimeret fra en stratificeret Cox-model med pemetrexed+platin-gruppen som referencegruppe og stratificeret efter sygdomsstadie (IIIB vs. IV).		
^b PFS var baseret på IRC-vurdering, og ORR/DoR var baseret på bekræftet respons ifølge IRC.		
^c 95 % CI blev beregnet vha. metoden Clopper-Pearson.		

Figur 1 Kaplan-Meier-plot af PFS i BGB-A317-304 ifølge IRC



Figur 2 Kaplan-Meier-plot af OS i BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1 ≥ 50 %



Førstelinjebehandling af planocellulær NSCLC: BGB-A317-307

BGB-A317-307 var et randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie til undersøgelse af tislelizumabs virkning og sikkerhed i kombination med paclitaxel plus carboplatin eller nab-paclitaxel plus carboplatin sammenlignet med paclitaxel plus carboplatin som førstelinjebehandling til kemoterapi-naive patienter med lokalt fremskreden planocellulær NSCLC, som ikke var kandidater til kirurgisk resektion eller platinbaseret kemo-strålebehandling, eller metastatisk planocellulær NSCLC.

Studiet ekskluderede patienter med aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser kendte EGFR-mutationer eller ALK-translokationer følsomme for tilgængelig målrettet hæmmende behandling, aktiv autoimmun sygdom eller en hvilken som helst sygdom, der kræver systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg prednison dagligt eller tilsvarende) eller andre immunsuppressiva.

I alt 360 patienter blev randomiseret (1:1:1) til at få tislelizumab 200 mg i kombination med paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+PC-arm, n = 120), eller tislelizumab 200 mg kombineret med nab-paclitaxel 100 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+nPC-arm, n = 119), eller paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min (PC-arm, n = 121).

Behandlingen blev administreret i en 3-ugers cyklus, indtil patienten havde gennemført administration af 4 til 6 cykli med kemoterapi eller tislelizumab kombineret med kemoterapi ifølge investigators valg. Patienter i T+nPC- og T+PC-armene fik tislelizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter i PC-armen med sygdomsprogression fik mulighed for at krydse over til at få tislelizumab som monoterapi i en 3-ugers cyklus.

Randomisering blev stratificeret efter PD-L1-ekspression i tumorceller (TC) (< 1 % kontra 1 % til 49 % kontra ≥ 50 %) og tumorstadiet (IIIB kontra IV) som klassificeret i henhold til *American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7th edition of Cancer Staging Manual*. PD-L1-ekspression blev evalueret på et centralt laboratorium vha. Ventana PD-L1-(SP263)-analyse, der identificerede PD-L1-farvning på tumorceller. Vurdering af tumor blev udført hver 6. uge i de første 6 måneder, derefter hver 9. uge i resten af det første år, og så hver 12. uge indtil sygdomsprogression.

Karakteristika ved *baseline* for studiepopulationen var: median alder 62,0 år (interval: 34 til 74), 35,3 % i alderen 65 år eller derover, 91,7 % mænd, 100 % asiater (alle indrullet i Kina), 23,6 % med ECOG PS på 0 og 76,4 % med ECOG PS på 1, 33,9 % diagnosticeret med stadium IIIB og 66,1 % med stadium IV ved *baseline*, 16,4 % der aldrig har været rygere, 38,3 % med PD-L1 TC-score < 1 %, 25,3 % med PD-L1 TC-score ≥ 1 % og ≤ 49 %, 34,7 % med PD-L1 TC-score ≥ 50 %. Karakteristika vedrørende alder, køn, ECOG PS, stadium, rygestatus, PD-L1 TC-score og tidligere cancerbehandling var afbalancerede mellem behandlingsgrupperne.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af IRC iht. RECIST v1.1 i ITT-analysen, hvilket skulle testes sekventielt i armene T+PC kontra PC og armene T+nPC kontra PC. De sekundære effektendepunkter omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR) ifølge IRC og ifølge investigator.

Studiets primære endepunkt blev opnået ved interim-analysen (skæringsdato for data 06-dec-2019 og en median varighed af opfølgning i studiet på 8,4 måneder) og viste statistisk signifikante forbedringer i PFS med tislelizumab i kombination med paclitaxel og carboplatin (T+PC-arm) og tislelizumab i kombination med nab-paclitaxel og carboplatin (T+nPC-arm) sammenlignet med paclitaxel og carboplatin (PC-arm). Den stratificerede HR (T+PC-arm versus PC-arm) var 0,48 (95 % CI: 0,34, 0,69; p < 0,0001). Den stratificerede HR (T+nPC-arm versus PC-arm) var 0,45 (95 % CI: 0,32, 0,64; p < 0,0001). Median PFS var 7,6 måneder i T+PC-armen, 7,6 måneder i T+nPC-armen og 5,4 måneder i PC-armen.

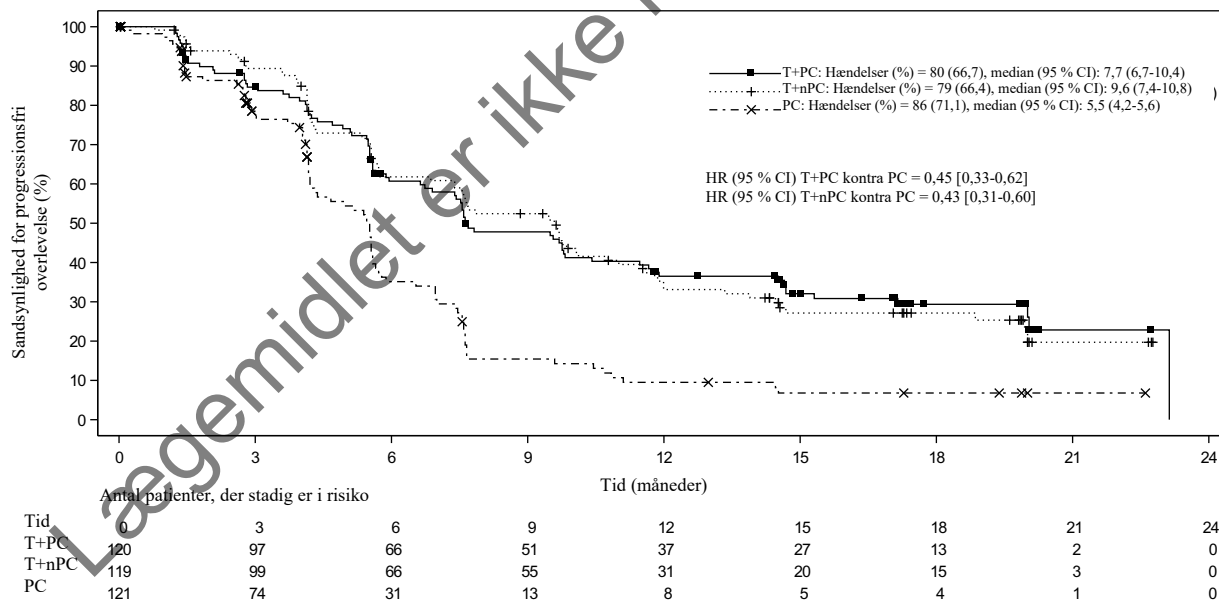
Den endelige analyse (skæringsdato for data 30-sept-2020 og en median varighed af opfølgning i studiet på 16,7 måneder) viste tilsvarende resultater sammenlignet med interim-analysen. Effekteresultater fra den endelige analyse er vist i tabel 4, figur 3 og figur 4.

Tabel 4 Effektræsultater i BGB-A317-307

Endepunkt	Tislelizumab + paclitaxel + carboplatin (n = 120)	Tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatin (n = 119)	Paclitaxel + carboplatin (n = 121)
PFS			
Hændelser, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> ^a (95 % CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Dødsfald, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Median OS (måneder) (95 % CI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> (95 % CI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 % CI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Median DoR (måneder) (95 % CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = progressionsfri overlevelse, CI = konfidensinterval, OS = samlet overlevelse, ORR = objektiv responsrate, CR = komplet respons, PR = delvist respons, DoR = varighed af respons, NE = kan ikke estimeres.			
^a Stratificeret efter stratificeringsfaktorer: sygdomsstadie (IIIB kontra IV) og PD-L1-ekspression i tumorcelle- (≥ 50 % TC kontra 1 % til 49 % TC kontra < 1 % TC).			
^b PFS var baseret på IRC-vurdering, og ORR/DoR var baseret på bekræftet respons ifølge IRC			

Figur 3 Kaplan-Meier-plot af PFS i BGB-A317-307 ifølge IRC

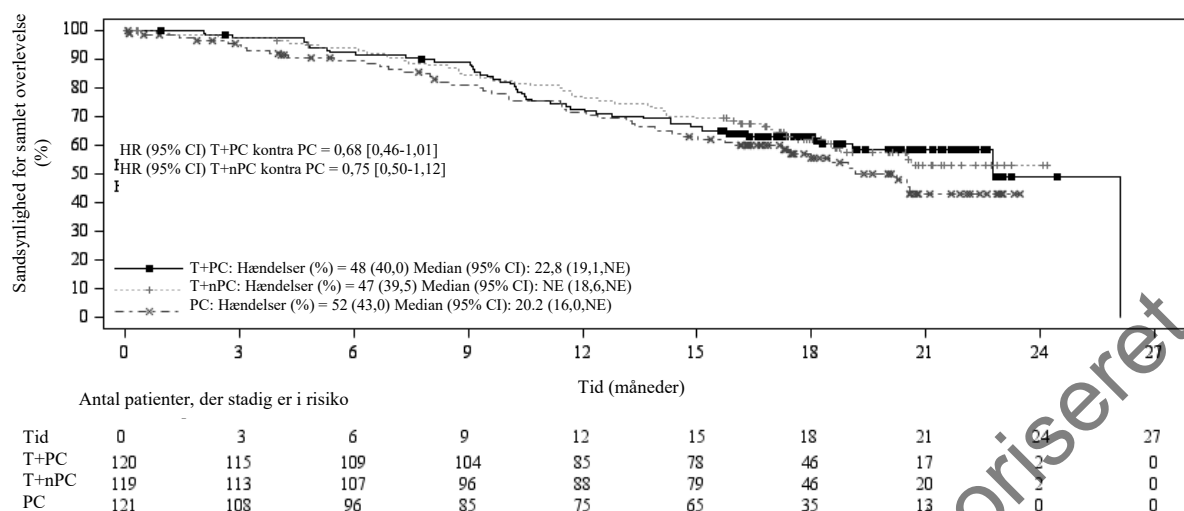
T+PC-armen kontra T+nPC-armen kontra PC-armen



CI = konfidensinterval, T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin, T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin, PC = paclitaxel+carboplatin.

Figur 4 Kaplan-Meier-plot af PFS i BGB-A317-307

T+PC-armen kontra T+nPC-armen kontra PC-armen



CI = konfidensinterval, T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin,

T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin, PC = paclitaxel+carboplatin, NE = kan ikke estimeres.

Subgruppeanalyser viste en homogen behandlingseffekt på PFS på tværs af større demografiske og prognostiske subgrupper, herunder PD-L1-ekspression <1 %, 1 til 49 % og ≥50 % og sygdomsstadie IIIB and IV:

- for T+PC, med PFS HR på 0,57 (95 % CI, HR = 0,34, 0,94) for PD-L1 <1 %, 0,40 (95 % CI, HR = 0,21, 0,76) for 1 til 49 % og 0,44 (95 % CI, HR = 0,26, 0,75) for ≥50 %
- for T+nPC, med PFS HR på 0,65 (95 % CI, HR = 0,40, 1,06) for PD-L1 <1 %, 0,40 (95 % CI, HR = 0,22, 0,74) for 1 til 49 % og 0,33 (95 % CI, HR = 0,18, 0,59) for ≥50 %

Andenlinjebehandling af NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 var et randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie til undersøgelse af tislelizumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med docetaxel hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (planocellulær eller ikke-planocellulær), som havde oplevet sygdomsprogression på eller efter et tidligere platinbaseret regime.

Studiet ekskluderede patienter med kendt EGFR-mutation eller ALK-omlejring, tidligere behandling med en PD-(L)1-hæmmer eller en CTLA-4-hæmmer, aktiv autoimmun sygdom eller en hvilken som helst lidelse, der krævede systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg prednison dagligt eller tilsvarende) eller andre immunsuppressiva.

I alt 805 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få tislelizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge (n = 535) eller docetaxel 75 mg/m² intravenøst hver 3. uge (n = 270). Randomiseringen blev stratificeret efter histologi (planocellulær kontra ikke-planocellulær), behandlingslinjer (andenlinje kontra tredje linje) og PD-L1-ekspression i tumorceller (TC) (≥ 25 % kontra < 25 %). Administration af docetaxel og tislelizumab fortsatte indtil sygdomsprogression, hvilket blev vurderet af investigator iht. RECIST v1.1, eller uacceptabel toksicitet. PD-L1-ekspression blev evalueret på et centralt laboratorie vha. Ventana PD-L1-(SP263)-analysen, der identificerede PD-L1-farvning på tumorceller. Vurdering af tumor blev udført hver 9. uge i 52 uger efter randomisering og fortsatte hver 12. uge derefter. Status for overlevelse blev fulgt hver 3. måned efter seponering af studiebehandlingen.

Karakteristika ved *baseline* for studiepopulationen var: median alder 61 år (interval: 28 til 88), 32,4 % i alderen 65 år eller derover, 3,2 % i alderen 75 år eller derover, 77,3 % mænd, 17,0 % hvide og 79,9 % asiater, 20,6 % med ECOG PS på 0 og 79,4 % med ECOG PS på 1, 85,5 % med metastatisk sygdom, 30,3 % der aldrig har været rygere, 46,0 % med planocellulær og 54,0 % med ikke-planocellulær histologi, 65,8 % med vild-type og 34 % med ukendt EGFR-status, 46,1 % med vildtype og 53,9 % med ukendt ALK-status, 7,1 % med tidligere behandlede hjernemetastaser.

57,0 % af patienterne havde en PD-L1 TC-score < 25 %, og 42,5 % havde en PD-L1 TC-score ≥ 25 %. Alle patienter havde tidligere fået behandling med et platinbaseret dublet-regime: 84,7 % af patienterne havde fået én tidligere behandling, og 15,3 % havde fået to tidligere behandlinger.

De kombinerede primære effektendepunkter var OS i ITT- og PD-L1 TC-score ≥ 25 %-analysesæt. Yderligere effektendepunkter omfattede investigator-vurderet PFS, ORR og DoR.

BGB-A317-303 opnåede de kombinerede primære endepunkter, OS i ITT-analysesættet og PD-L1 ≥ 25 %-analysesættet. Ved den præspecificerede interim-analyse (skæringsdato for data 10-aug-2020, med en median varighed af opfølgning på 11,7 måneder) blev en statistisk signifikant forbedring i OS observeret i ITT-populationen. Resultaterne viste en fordel for tislelizumab-armen (HR = 0,64; 95 % CI: 0,53; 0,78; p < 0,0001). Median OS var 17,2 måneder for tislelizumab-armen og 11,9 måneder for docetaxel-armen. Ved den endelige analyse (skæringsdato for data 15-jul-2021 med en median varighed af opfølgning var på 14,2 måneder) observeredes en statistisk signifikant forbedring i OS i analysesættet for PD-L1 ≥ 25 %, som viste en fordel for tislelizumab-armen (stratificeret HR = 0,53; 95 % CI: 0,41, 0,70; p < 0,0001), idet median OS var 19,3 måneder for tislelizumab-armen og 11,5 måneder for docetaxel-armen.

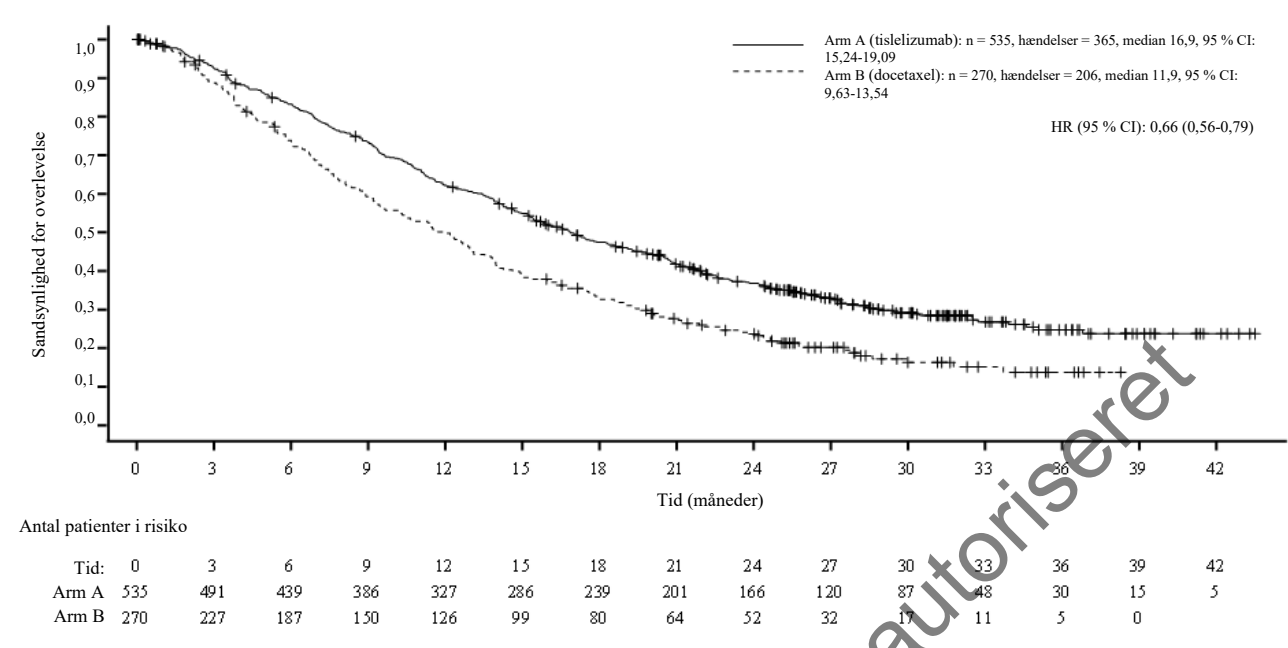
Den endelige analyse (skæringsdato for data 15-jul-2021 og en median varighed af opfølgning på 14,2 måneder) viste tilsvarende effektresultater i ITT-populationen sammenlignet med interim-analysen.

Tabel 5 og figur 5 sammenfatter effektresultaterne for BGB-A317-303 (ITT-analysesæt) ved den endelige analyse.

Tabel 5 Effektresultater i BGB-A317-303

Endepunkt	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Dødsfald, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Median OS (måneder) (95 % CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Hazard ratio (95 % CI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Hændelser, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95 % CI)	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Bedste samlede respons^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Median DoR (måneder) (95 % CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
OS = samlet overlevelse, CI = konfidensinterval, PFS = progressionsfri overlevelse, ORR = objektiv responsrate, CR = komplet respons, PR = delvist respons, DoR = varighed af respons. Medianer blev estimeret vha. metoden Kaplan-Meier med 95 % CI estimeret vha. metoden Brookmeyer og Crowley.		
^a Hazard ratio blev estimeret fra en stratificeret Cox-model med docetaxel-gruppen som referencegruppe.		
^b Stratificeret efter stratificeringsfaktorer: histologi (planocellulær kontra ikke-planocellulær), behandlingslinjer (andenlinje kontra tredje linje) og PD-L1-ekspression i tumorceller (≥ 25 % PD-L1-score kontra < 25 % PD-L1-score).		
^c Bekræftet af investigator.		

Figur 5 Kaplan-Meier-plot af OS i BGB-A317-303 (ITT-analysesæt)



Præspecificerede subgruppeanalyser viste en konsistent behandlingseffekt på OS til fordel for tislelizumab på tværs af større demografiske og prognostiske subgrupper.

Tabel 6 sammenfatter effektresultater for OS i henhold til PD-L1-tumorekspression (<25 % TC, ≥25 % TC) i præspecificerede subgruppeanalyser.

Tabel 6 Effektresultater på OS i henhold til PD-L1-tumorekspression (<25 % TC, ≥25 % TC) i BGB-A317-303

	Tislelizumab-arm	Docetaxel-arm
	n = 535	n = 270
PD-L1-ekspression i tumorceller <25 %, n	307	152
Hændelser, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Median OS (måneder) (95 % CI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,79 (0,64; 0,99)	
PD-L1-ekspression i tumorceller ≥25 %, n	227	115
Hændelser, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Median OS (måneder) (95 % CI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Hazard ratio og dens 95 % CI blev estimeret fra en ustratificeret Cox-model.		

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tislelizumab i alle subgrupper af den pædiatriske population ved behandling af maligne neoplasmer (bortset fra centralnervesystemet samt hæmatopoietisk eller lymfoidt væv) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tislelizumabs farmakokinetik blev vurderet for Tizveni både som monoterapi og i kombination med kemoterapi.

Tislelizumabs farmakokinetik blev karakteriseret ved brug af en farmakokinetisk populationsanalyse med koncentrationsdata fra 2 596 patienter med fremskredne maligniteter, som fik tislelizumab i doser på 0,5 til 10 mg/kg hver 2. uge, 2,0 og 5,0 mg/kg hver 3. uge og 200 mg hver 3. uge.

Tiden til at nå 90 % *steady-state*-niveau er ca. 84 dage (12 uger) efter 200 mg-doser én gang hver 3. uge, og *steady-state*-akkumulationsforholdet for tislelizumabs farmakokinetiske eksponering er ca. dobbelt.

Absorption

Tislelizumab administreres intravenøst og er derfor straks og fuldt ud biotilgængeligt.

Fordeling

En farmakokinetisk populationsanalyse tyder på, at fordelingsvolumenet ved *steady-state* er 6,42 l, hvilket er typisk for monoklonale antistoffer med begrænset fordeling.

Biotransformation

Tislelizumab forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske metaboliseringsveje.

Elimination

På baggrund af farmakokinetisk populationsanalyse var tislelizumabs clearance 0,153 l/dag med en inter-individuel variabilitet på 26,3 %. Den geometriske gennemsnitlige terminale halveringstid var ca. 23,8 dage med en variationskoefficient (CV) på 31 %.

Linearitet/non-linearitet

Ved doseringsregimenerne på 0,5 mg/kg til 10 mg/kg én gang hver 2. eller 3. uge (inklusive 200 mg én gang hver 3. uge) blev tislelizumabs farmakokinetik observeret at være lineær, og eksponeringen var dosisproportional.

Særlige populationer

Forskellige kovariansers indvirkning på tislelizumabs farmakokinetik blev vurderet i farmakokinetiske populationsanalyser. De følgende faktorer havde ingen klinisk relevant indvirkning på eksponering for tislelizumab: alder (interval 18 til 90 år), vægt (interval 32 til 130 kg), køn, race (hvid, asiat og andet), let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), let til moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin ≤ 3 gange ULN og en hvilken som helst ASAT) samt tumorbyrde.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført dedikerede studier af tislelizumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. I de farmakokinetiske populationsanalyser af tislelizumab blev der ikke fundet nogen klinisk relevante forskelle i tislelizumabs clearance mellem patienter med let nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} 60 til 89 ml/min, $n = 1\ 046$) eller moderat nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} 30 til 59 ml/min, $n = 320$) og patienter med normal nyrefunktion ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\ 223$). Let og moderat nedsat nyrefunktion havde ingen indvirkning på eksponering for tislelizumab (se pkt. 4.2). På baggrund af det begrænsede antal patienter med svært nedsat nyrefunktion ($n = 5$) kan der ikke drages konklusioner vedrørende indvirkningen af svært nedsat nyrefunktion på tislelizumabs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført dedikerede studier af tislelizumab hos patienter med nedsat leverfunktion. I de farmakokinetiske populationsanalyser af tislelizumab blev der ikke fundet nogen klinisk relevante forskelle i tislelizumabs clearance mellem patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT, $n = 396$) eller moderat nedsat leverfunktion (bilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT; $n = 12$), sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT = ULN, $n = 2\ 182$) (se pkt. 4.2). På baggrund af det begrænsede antal patienter med svært nedsat leverfunktion (bilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT, $n = 2$) er indvirkningen af svært nedsat leverfunktion på tislelizumabs farmakokinetik ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med gentagne intravenøse doser hos javamakakker ved doser på 3, 10, 30 eller 60 mg/kg hver 2. uge i 13 uger (7 doser), blev der ikke observeret nogen tilsyneladende behandlingsrelateret toksicitet eller histopatologiske forandringer ved doser op til 30 mg/kg hver 2. uge, hvilket svarer til 4,3 til 6,6 gange eksponeringen hos mennesker ved den kliniske dosis på 200 mg.

Der er ikke udført studier af udviklings- og reproduktionstoksicitet eller dyreforsøg vedrørende fertilitet med tislelizumab.

Der er ikke udført nogen studier til vurdering af tislelizumabs karcinogenicitet eller genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitratdihydrat
Citronsyremonohydrat
L-histidin-hydrochloridmonohydrat
L-histidin
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter åbning

Efter åbning skal lægemidlet fortyndes og straks anvendes (for instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6).

Efter klargøring af infusionsvæske, opløsning

Tizveni indeholder ikke konserveringsmiddel. Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timer omfatter opbevaring af den fortyndede opløsning i køleskab (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer og den tid, det tager for produktet at få stuetemperatur igen (25 °C eller derunder) samt den tid, det tager at gennemføre infusionen inden for 4 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontamination.

Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og -betingelser brugerens ansvar. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml Tizveni-koncentrat leveres i et hætteglas af klart type I-glas, der har en grå chlorbutyl-prop med FluroTec-belægning og en forseglede afrivningshætte.

Tizveni fås i enkeltpakninger med 1 hætteglas og i multipakninger med 2 (2 pakninger med 1) hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den fortyndede infusionsvæske, opløsning, skal klargøres af sundhedspersoner vha. en aseptisk teknik.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

- Der skal anvendes to hætteglas med Tizveni til hver dosis.
- Tag hætteglassene ud af køleskabet, og pas på ikke at ryste dem.
- Kontroller hvert hætteglas visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Koncentratet er en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning. Brug ikke et hætteglas, hvis opløsningen er grumset, eller hvis der er synlige partikler eller misfarvning.
- Vend forsigtigt hætteglassene på hovedet uden at ryste dem. Træk opløsningen ud af de to hætteglas (i alt 200 mg i 20 ml) i en sprøjte, og overfør den til en intravenøs infusionspose, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, for at klargøre en fortyndet opløsning med en endelig koncentration i intervallet 2 til 5 mg/ml. For at undgå skumdannelse eller overdreven bevægelse i opløsningen, blandes den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet.

Administration

- Administrer den fortyndede Tizveni-opløsning via infusion gennem en slange til intravenøs administration med et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron *in-line-* eller *add-on-*filter med en overflade på ca. 10 cm².
- Den første infusion skal administreres over en periode på 60 minutter. Hvis dette er veltolereret, kan efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 minutter.
- Andre lægemidler må ikke iblandes eller administreres gennem den samme infusionslange.
- Tizveni må ikke administreres som en intravenøs stød- eller en enkelt bolus-injektion.
- Den intravenøse slange skal skylles ved afslutning af infusionen.
- Eventuelle rester i hætteglasset skal kasseres.
- Tizveni-hætteglas er kun til engangsbrug.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tlf. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1797/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Boehringer Ingelheim Biopharmaceuticals (China) Ltd.
1090 Halei Road
Pilot Free Trade Zone
201203 Shanghai
Kina

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Tizveni i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og formatet af patientkortet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet.

Formålet med patientkortet er at øge patienters opmærksomhed omkring tegn og symptomer, der er relevante for at kunne genkende/identificere de potentielle immunrelaterede bivirkninger på et tidligt tidspunkt, og informere dem om, hvornår de skal søge lægehjælp. Patienten bliver desuden bedt om at skrive lægens kontaktoplysninger på patientkortet og om at gøre andre læger opmærksomme på, at patienten er i behandling med Tizveni. Patienten skal altid have patientkortet på sig og vise det til andet sundhedspersonale, som hjælper patienten.

I alle medlemslande, hvor Tizveni markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alt sundhedspersonale og alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere og anvende Tizveni, har adgang til/får udleveret patientkortet, som uddeles af sundhedspersoner.

Patientkortet skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på immunrelaterede bivirkninger (pneumonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopati, immunrelaterede hudreaktioner, nefritis og andre immunrelaterede bivirkninger), og vigtigheden af straks at fortælle det til den behandlende læge, hvis der opstår symptomer.
- Vigtigheden af ikke selv at behandle eventuelle symptomer uden først at tale med sundhedspersonalet.
- Vigtigheden af altid at have patientkortet på sig og at vise det til alt andet sundhedspersoner end den ordinerende læge (f.eks. akutmedicinsk personale).
- En advarsel til de sundhedspersoner, der til enhver tid behandler patienten, herunder ved akut behandling, om at patienten er i behandling med Tizveni.
- En påmindelse om, at alle kendte eller formodede bivirkninger også kan indberettes til de lokale myndigheder.
- Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret Tizveni.

Patientkortet minder patienten om de vigtigste symptomer, som straks skal rapporteres til lægen.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tizveni 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
100 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tlf. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1797/001

1 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNINGER (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tizveni 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Multipakning: 2 (2 × 1) hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tlf. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1797/002

2 (2 × 1) hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPÅKNING TIL MULTIPÅKNINGER (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tizveni 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tlf. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1797/002

2 (2 × 1) hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
HÆTTEGLASETIKET**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tizveni 100 mg koncentrat, sterilt
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

100 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

i.v. efter fortynding

Til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Beigene Ireland Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 hætteglas

2 (2 × 1) hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tizveni 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning tislelizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du altid har Patientkortet på dig under behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tizveni
3. Sådan skal du få Tizveni
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tizveni er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof tislelizumab. Dette er et monoklonalt antistof, en slags protein, der er designet til at genkende og binde sig til et bestemt målstof i kroppen. Det kaldes programmeret celledød-1 (PD-1) receptor, og det findes på overfladen af T- og B-celler (typer af hvide blodlegemer, som indgår i immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Når PD-1-receptoren aktiveres af kræftceller, kan den ophæve T-cellernes aktivitet. Ved at blokere PD-1 forhindrer Tizveni den i at hæmme T-cellerne, hvilket hjælper dit immunforsvar med at bekæmpe kræftsygdommen.

Tizveni anvendes til voksne til at behandle:

- ikke-småcellet lungekræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen, og som ikke allerede er blevet behandlet med kemoterapi og ikke kan fjernes ved operation. Når Tizveni bruges til at behandle denne form for kræft, gives det i kombination med kemoterapi.
- ikke-småcellet lungekræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen, og som allerede er blevet behandlet med kemoterapi. Når Tizveni bruges til at behandle denne form for kræft, gives det alene.

Tal med lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan Tizveni virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

Tizveni kan gives i kombination med andre lægemidler mod kræft. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for disse andre lægemidler. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål vedrørende disse lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tizveni

Få ikke Tizveni

- hvis du er allergisk over for tislelizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tizveni (angivet i punkt 6). Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Tizveni, hvis du har eller har haft:

- autoimmun sygdom (en lidelse, hvor kroppens eget forsvarssystem angriber normale celler)
- leverbetændelse (hepatitis) eller andre problemer med leveren
- nyrebetændelse (nefritis)
- lungebetændelse eller inflammation i lungerne (pneumonitis)
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- alvorligt udslæt
- problemer med kirtler, der producerer hormoner (herunder binyrer, hypofyse og skjoldbruskkirtel)
- type 1-diabetes
- organtransplantation med et fast organ
- infusionsrelateret reaktion

Kontakt lægen, før du får Tizveni, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger

Tizveni kan have alvorlige bivirkninger, som nogle gange kan blive livstruende og forårsage død.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse alvorlige bivirkninger, mens du er i behandling med Tizveni:

- leverbetændelse (hepatitis) eller andre leverproblemer
- nyrebetændelse (nefritis)
- (lungebetændelse (pneumonitis)
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- alvorlige hudreaktioner: symptomerne kan omfatte feber, influenzalignende symptomer, udslæt, kløe, blærer eller sår i munden eller på andre slimhinder
- problemer med hormonproducerende kirtler (især binyrer, hypofyse eller skjoldbruskkirtel): symptomerne kan omfatte hurtig puls, ekstrem træthed, vægtøgning eller vægttab, svimmelhed eller besvimelsesanfald, hårtab, kuldefølelse, forstoppelse, hovedpine, som ikke vil forsvinde eller usædvanlig hovedpine
- type 1-diabetes
- infusionsrelateret reaktion
- betændelse i musklerne (myositis)
- betændelse i hjertemusklen (myokarditis)
- betændelse i huden rundt om hjertet (periarditis)
- betændelse i leddene (arthritis)
- betændelsestilstand, der medfører muskelsmerter eller -stivhed, specielt i skuldrene og hofterne (polymyalgia rheumatica): symptomerne kan omfatte smerter i skuldre, nakke, overarme, balder, hofter eller lår, stivhed i de berørte områder, smerter eller stivhed i håndled, albuer eller knæ
- nervebetændelse: symptomerne kan omfatte smerte, svaghed og lammelse i arme og ben (Guillain-Barrés syndrom)

- Der er flere oplysninger om symptomer på alle ovenstående bivirkninger i punkt 4 ("Bivirkninger"). Tal med lægen, hvis du har spørgsmål, eller hvis der er noget, du er i tvivl om.

Patientkort

Du vil også finde vigtig information fra denne indlægsseddel i patientkortet, som din læge har givet dig. Det er vigtigt, at du altid har patientkortet på dig og viser det til sundhedspersoner, hvis du har tegn og symptomer, som kan tyde på immunrelaterede bivirkninger (anført ovenfor under "Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger"), så du hurtigt kan få en diagnose og hensigtsmæssig behandling.

Overvågning under din behandling med Tizveni

Din læge vil tage regelmæssige prøver (leverfunktionstest, nyrefunktionstest, røntgenbilleder) før og under behandlingen.

Din læge vil også tage regelmæssige blodprøver før og under behandlingen med Tizveni for at overvåge niveauerne af blodsukker og hormoner i din krop. Det skyldes, at Tizveni kan påvirke niveauerne af blodsukker og hormoner.

Børn og unge

Tizveni må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Tizveni

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også naturlægemidler og håndkøbslægemidler.

Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager lægemidler, som undertrykker immunforsvaret, herunder binyrebarkhormon (kortikosteroider, fx prednison), da disse lægemidler kan påvirke Tizvenis virkning. Når først du er begyndt på behandlingen med Tizveni, kan det dog være, at lægen giver dig kortikosteroider for at reducere eventuelle bivirkninger.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du bør ikke få Tizveni, hvis du er gravid, medmindre din læge udtrykkeligt ordinerer det til dig. Det vides ikke, hvilken indvirkning Tizveni har hos gravide kvinder, men det er muligt, at det aktive stof, tislelizumab, kan skade fosteret.

- Hvis du er en kvinde og kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Tizveni, og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Tizveni.
- Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Det vides ikke, om Tizveni går over i modermælken. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede spædbarn. Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du må ikke amme, mens du er i behandling med Tizveni og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Tizveni.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tizveni påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Mulige bivirkninger ved Tizveni er træthed og svækkelse. Du må ikke føre motorkøretøj eller bruge maskiner, efter at du har fået Tizveni, medmindre du er sikker på, at du har det fint.

Tizveni indeholder natrium

Fortæl det til din læge, hvis du er på en diæt med lavt saltindhold (lavt natriumindhold), før du får Tizveni. Tizveni indeholder 1,6 mg natrium (hoved komponent af madlavnings-/bordsalt) pr. ml koncentrat. En enkelt infusion af Tizveni indeholder 32 mg natrium pr. 2 hætteglas med 10 ml. Dette svarer til 1,6 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan vil du få Tizveni

Du vil få Tizveni på et hospital eller en klinik under opsyn af en erfaren læge.

- Den sædvanlige daglige dosis af Tizveni er 200 mg, der gives som en intravenøs infusion (drop i en blodåre) hver 3. uge.
- Du vil få den første dosis af Tizveni som en infusion over et tidsrum på 60 minutter. Hvis du tåler den første dosis godt, kan det være, at den næste infusion vil blive givet over et tidsrum på 30 minutter.
- Når Tizveni gives i kombination med kemoterapi, vil du først få Tizveni og derefter kemoterapi.
- Læs indlægssedlerne for de andre lægemidler mod kræft for at forstå, hvordan de bruges. Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide. Din læge vil bestemme hvor mange behandlinger, du skal have.

Hvis du glemmer at få en dosis Tizveni

- Ring straks til lægen for at aftale en ny tid.
- Det er meget vigtigt, at du ikke springer en dosis af dette lægemiddel over.

Hvis du stopper behandling med Tizveni

Hvis du stopper behandlingen, kan virkningen af lægemidlet ophøre. Stop ikke behandlingen med Tizveni, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om ved behandlingen eller anvendelsen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne ved Tizveni kan være alvorlige (se listen under "Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger" i afsnit 2 af denne indlægssedel). Hvis du oplever nogen af disse alvorlige bivirkninger, **skal du straks fortælle det til lægen.**

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Tizveni alene:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Hypothyroidisme (nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, hvilket kan være årsag til træthed, vægtøgning, hud- og hårforandringer)
- Hoste
- Udslæt
- Kløe (pruritus)
- Træthed
- Nedsat appetit
- Svaghed (spontan blødning eller blå mærker med hyppige infektioner, feber, kulderystelser og ondt i halsen (anæmi))
- Højt niveau af bilirubin i blodet, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan forårsage gulfarvning af huden og øjnene, og som kan være tegn på leverproblemer
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymet aspartataminotransferase
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymet alaninaminotransferase

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Lungebetændelse
- Diarré
- Kvalme
- Spontan blødning eller blå mærker (trombocytopeni)
- Hyppige infektioner, feber, kulderystelser, ondt i halsen eller mundsår på grund af infektioner (neutropeni eller lymfopeni)

- Opkastningsfornemmelser (kvalme), opkastning, appetitløshed, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørkfarvet urin, tendens til at bløde eller få blå mærker lettere end normalt – mulige symptomer på leverproblemer (hepatitis)
- Ledsmarter (artralgia)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Åndenød, hoste eller brystsmarter – mulige symptomer på lungeproblemer (pneumonitis)
- Træthed, hævelse nederst på halsen, smerter foran på halsen – mulige symptomer på problemer med skjoldbruskkirtlen (tyroiditis)
- Forhøjede blodsukkerniveauer, tørst, mundtørhed, hyppigere vandladning, træthed, øget appetit med samtidigt vægttab, forvirring, kvalme, opkastning, frugtagtig ånde, vejrtrækningsbesvær og tør hud eller hudrødme – mulige symptomer på hyperglykæmi
- Træthed, forvirring, muskeltrækninger, kramper (hyponatriæmi)
- Muskelsvaghed, muskelspasmer, anormal hjerterytme (hypokaliæmi)
- Hyperthyroidisme (overaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan være årsag til hyperaktivitet, svedtendens, vægttab og tørst)
- Åndenød (dyspnø)
- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Blister eller mundsår med tandkødsbetændelse (mundbetændelse, stomatitis)
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymet alkalisk fosfatase
- Forhøjet niveau i blodet af enzymet kreatinkinase
- Forhøjet niveau i blodet af kreatinin

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Forandringer i mængden af urin eller urins farve, smerter ved vandladning, smerter i nyreregionen – mulige symptomer på nyreproblemer (nefritis)
- Diarré eller hyppigere afføring end normalt, sort, tjærelignende, klistret afføring, blod eller slim i afføringen, kraftige smerter eller ømhed i maveregionen – mulige symptomer på tarmproblemer (colitis)
- Kraftige smerter i den øvre mave-region, kvalme, opkastning, feber, ømhed i maveregionen – mulige symptomer på problemer med bugspytkirtlen (pankreatitis)
- Højt blodsukker, øget appetit eller tørst, hyppigere vandladning end normalt – mulige symptomer på diabetes
- Muskelsmerter, stivhed, svækkelse, brystsmarter eller udtalt træthed – mulige symptomer på muskelproblemer (myositis)
- Brystsmarter, hurtige eller unormale hjerteslag, åndenød i hvile eller ved aktivitet, væskeophobning med hævede ben, ankler og fødder, træthed – mulige symptomer på problemer med hjertemusklen (myokarditis)
- Ledsmarter, stivhed, hævelser eller rødmen, nedsat bevægeområde i leddene – mulige symptomer på ledproblemer (arthritis)
- Røde øjne, øjensmerter og hævede øjne – mulige symptomer på problemer, der påvirker regnbuehinden og årehinden (uvea), laget under det hvide i øjet (uveitis)
- Nedsat produktion af binyrebarkhormoner (lidelser, hvor binyrerne ikke producerer nok af visse hormoner)
- Nervebetændelse: symptomer kan omfatte smerter, svaghed og lammelse i arme eller ben (Guillain-Barrés syndrom)
- Kulderystelser eller rystelser, kløe eller udslæt, rødmen, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller feber, som kan forekomme under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen – mulige symptomer på en infusionsrelateret reaktion
- Lavt niveau af leukocytter i blodet
- Høje niveauer af hæmoglobin, kalium og natrium i blodet
- Lavt niveau af albumin i blodet

Sjældne (kan forekomme hos 1 ud af 1000 personer)

- Brystsmarter, feber, hoste, hjertebanken – mulige symptomer på problemer, der påvirker hinden rundt om hjertet (perikarditis)

- Hyppige hovedpiner, synsforandringer (enten nedsat syn eller dobbeltsyn), træthed og/eller svækkelse, forvirring, lavt blodtryk, svimmelhed – mulige symptomer på problemer med hypofysen (hypofysitis)
- Kløende eller afskallende hud, hudsår – mulige symptomer på alvorlige hudreaktioner

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Tizveni, når det gives sammen med andre lægemidler mod kræft

Bemærk, at det er vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre lægemidler mod kræft, som du er i behandling med, da disse lægemidler også kan give bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Åndenød, hoste eller brystmerter – mulige symptomer på lungeproblemer (pneumonitis)
- Forhøjede blodsukkerniveauer, tørst, mundtørhed, hyppigere vandladning, træthed, øget appetit med samtidigt vægttab, forvirring, kvalme, opkastning, frugttagtig ånde, vejrtrækningsbesvær og tør hud eller hudrødme – mulige symptomer på hyperglykæmi
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, hvilket kan være årsag til træthed, vægtøgning, hud- og hårforandringer (hypothyroidisme)
- Overaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan være årsag til hyperaktivitet, svedtendens, vægttab og tørst (hyperthyroidisme)
- Hoste
- Åndenød (dyspnø)
- Diarré
- Udslæt
- Ledsmerter (arthralgi)
- Træthed
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymet aspartataminotransferase
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymet alaninaminotransferase
- Forhøjet niveau i blodet af bilirubin, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymet alkalisk fosfatase
- Lave niveauer af hæmoglobin
- Lave niveauer af følgende blodlegemer: leukocytter, neutrofiler, trombocytter
- Høje niveauer af de følgende enzymer: alaninaminotransferase, alkalisk fosfatase, aspartataminotransferase
- Høje niveauer af bilirubin
- Høje niveauer af kreatinkinase og kreatinin
- Høje niveauer af kalium
- Lave niveauer af kalium og natrium

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Kvalme, opkastning, appetitløshed, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørkfarvet urin, tendens til at bløde eller få blå mærker lettere end normalt – mulige symptomer på leverproblemer (hepatitis)
- Diarré eller hyppigere afføring end normalt, sort, tjærelignende, klistret afføring, blod eller slim i afføringen, kraftige smerter eller ømhed i maveregionen – mulige symptomer på tarmproblemer (colitis)
- Højt blodsukker, øget appetit eller tørst, hyppigere vandladning end normalt – mulige symptomer på diabetes
- Kulderystelser eller rystelser, kløe eller udslæt, rødmen, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller feber, som kan forekomme under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen – mulige symptomer på en infusionsrelateret reaktion
- Brystmerter, hurtige eller unormale hjerteslag, åndenød i hvile eller ved aktivitet, væskeophobning med hævede ben, ankler og fødder, træthed – mulige symptomer på problemer med hjertemusklen (myokarditis)
- Ledsmerter, stivhed, hævelser eller rødmen, nedsat bevægeområde i leddene – mulige symptomer på ledproblemer (arthritis)
- Blister eller mundsår med tandkødsbetændelse (mundbetændelse, stomatitis)

- Kløe (pruritus)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Høje niveauer af hæmoglobin
- Høje niveauer af natrium

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Forandringer i mængden af urin eller urins farve, smerter ved vandladning, smerter i nyreregionen – mulige symptomer på nyreproblemer (nefritis)
- Træthed, hævelse nederst på halsen, smerter foran i halsen – mulige symptomer på problemer med skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- Kraftige smerter i den øvre mave-region, kvalme, opkastning, feber, ømhed i mave-regionen – mulige symptomer på problemer med bugspytkirtlen (pankreatitis)
- Muskelsmerter, stivhed, svækkelse, brystsmerter eller udtalt træthed – mulige symptomer på muskelproblemer (myositis)
- Alvorlige problemer med nerverne, hvilket kan forårsage vejrtrækningsbesvær, en prikkende eller stikkende fornemmelse i fingre, tæer, ankler eller håndled, svækkelse i benene, der spreder sig til overkroppen, ustabil gang eller manglende evne til at gå eller gå op eller ned ad trapper, problemer med at bevæge ansigtet, herunder problemer med at tale, tygge eller synke, dobbeltsyn eller manglende evne til at bevæge øjnene, besvær med blærekontrol eller tarmfunktion, hurtig puls og lammelse – mulige symptomer på Guillain-Barrés syndrom

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever nogen af de alvorlige bivirkninger, der er nævnt ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for at opbevare dette lægemiddel og bortskaffe ikke anvendt lægemiddel korrekt. Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersoner.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Tizveni indeholder ikke konserveringsmiddel. Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timer omfatter opbevaring af den fortyndede opløsning i køleskab (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer, den tid, det tager for produktet at få stuetemperatur igen (25 °C eller derunder) samt den tid, det tager at gennemføre infusionen inden for 4 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tizveni indeholder:

- Aktivt stof: tislelizumab. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg tislelizumab.
- Hvert hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab i 10 ml koncentrat.

Øvrige indholdsstoffer: natriumcitratdihydrat (se punkt 2, "Tizveni indeholder natrium"), citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Tizveni koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt) er en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning.

Tizveni fås i enkeltpakninger med 1 hætteglas og i multipakninger med 2 (2 pakninger med 1) hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tlf. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

Fremstiller

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Tizveni hætteglas er kun til engangsbrug. Hvert hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab.

Den fortyndede infusionsvæske, opløsning, skal klargøres af sundhedspersoner vha. en aseptisk teknik.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

- To hætteglas med Tizveni skal anvendes til hver dosis.
- Tag hætteglassene ud af køleskabet, og pas på ikke at ryste dem.
- Kontrollér hvert hætteglas visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Koncentratet er en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning. Brug ikke et hætteglas, hvis opløsningen er grumset, eller hvis der er synlige partikler eller misfarvning.
- Vend forsigtigt hætteglassene på hovedet uden at ryste dem. Træk opløsningen af de to hætteglas (i alt 200 mg i 20 ml) op i en sprøjte, og overfør den til en intravenøs infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion for at klargøre en fortyndet opløsning med en endelig koncentration i intervallet 2 til 5 mg/ml. For at undgå skumdannelse eller overdreven bevægelse i opløsningen, blandes den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet.

Administration

- Administrer den fortyndede Tizveni-opløsning via infusion gennem en slange til intravenøs administration med et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron *in-line*- eller *add-on*-filter med en overflade på ca. 10 cm².
- Den første infusion skal tilføres over en periode på 60 minutter. Hvis dette er veltolereret, kan efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 minutter.
- Andre lægemidler må ikke iblandes eller administreres gennem den samme infusionsslange.
- Tizveni må ikke administreres som en intravenøs stød- eller enkelt bolus-injektion.
- Tizveni indeholder ikke konserveringsmiddel. Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timer omfatter opbevaring af den fortyndede opløsning i køleskab (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer, den tid, det tager for produktet at få stuetemperatur igen (25 °C og derunder) samt den tid, det tager at gennemføre infusionen inden for 4 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke bruges med det samme, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.
- Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.
- Eventuelle rester i hætteglasset skal kasseres.
- Den intravenøse slange skal skylles ved afslutning af infusionen.
- Tizveni-hætteglas er kun til engangsbrug.